

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. Juni 2004 (10.06.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/047795 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/00**
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/012875
- (22) Internationales Anmeldedatum:
18. November 2003 (18.11.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
102 55 415.3 28. November 2002 (28.11.2002) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **BAYER HEALTHCARE AG** [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MERTIN, Dirk**
[DE/DE]; Oskar-Erbslöh-Str. 7, 40764 Langenfeld (DE).
BEDDIES, Gerald [DE/DE]; Urdenbacher Dorfstr. 1d,
40593 Düsseldorf (DE). **BECKER, Sabine** [DE/DE];
Albert-Schweitzer-Str. 5, 50259 Pulheim (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER HEALTHCARE AG**;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

WO 2004/047795 A2

(54) Title: CUTANEOUS APPLICATION OF FLUPIRTIN

(54) Bezeichnung: DERMAL APPLIKATION VON FLUPIRTIN

(57) Abstract: The invention relates to a medicament for cutaneously applying flupirtin or its salts.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel zur dermalen Applikation von Flupirtin oder seiner Salze.

Dermale Applikation von Flupirtin

Die Erfindung betrifft ein System zur dermalen Applikation von Flupirtin und seinen
5 Salzen an Menschen und Tieren.

Flupirtin (CAS-Name 2-Amino-6-[[[(4-fluorphenyl)methyl]amino]-3-pyridinyl]-
carbamic acid ethyl ester) ist ein zentral wirksames mittelstarkes Analgetikum, wel-
ches in der Humanmedizin in Form von Kapseln, Suppositorien und einer Injektions-
10 lösung eingesetzt wird. Seine Darstellung und Anwendung wird in US 3 513 171 und
US 4 481 205 (Flupirtinmaleat) beschrieben. Die übliche Dosierung beträgt
4 - 8 mg/Tag und kg Körpergewicht (KG) bei peroraler, 6 - 12 mg/Tag und kg KG
bei rektaler und 1,5 mg/kg KG bei parenteraler Gabe. Die Dosierung in der
Veterinärmedizin ist tierartspezifisch unterschiedlich. Die therapeutische Wirksam-
15 keit nach dermalen Applikation ist bislang nicht beschrieben worden.

Die dermale Applikation von pharmazeutischen Wirkstoffen ist in der Medizin seit
langer Zeit bekannt. Wurde sie zunächst nur für Substanzen eingesetzt, die eine
lokale Wirksamkeit an der Haut oder an Hautanhangsgebilden (Schweiß-, Talg-
20 drüsen, Haare) entfalten sollten, wurden in den letzten Jahren vermehrt auch
systemisch wirksame Wirkstoffe über die Haut zugeführt. Aufgrund einer in der
Regel schlechten Hautpermeation vieler Wirkstoffe ist jedoch die dermale
Applikation häufig auf bereits in geringer Dosierung wirksame Substanzen (< 1
mg/kg KG) beschränkt. So werden in der Humanmedizin bislang hauptsächlich die
25 hochwirksamen Substanzen Buprenorphin (Transtec®), Estradiol (Estraderm® TTS,
Dermestril® u.a.), Fentanyl (Durogesic®), Levonorgestrel (Fem7® Combi), Nicotin
(Nicotinell® u.a.), Norethisteronacetat (Estracomb® u.a.), Scopolamin (Scopoderm®
TTS) und Testosteron (Androderm®) als transdermale Pflaster verabreicht. Gute
Permeationseigenschaften weisen auch Substanzen mit geringem Molekulargewicht,
30 z.B. Nitroglycerin (Nitroderm® TTS, Deponit® NT u.a.) oder ausgeprägter Lipophilie
auf. Eine Vergrößerung der Pflasterfläche und damit Applizierbarkeit auch weniger

- 2 -

wirksamer Substanzen am Menschen ist aus kosmetischen Gründen nicht ohne weiteres möglich.

In der Veterinärmedizin ist die dermale Applikation systemischer Wirkstoffe leichter
5 möglich, da man hier nicht an die beschränkte Fläche eines Pflasters gebunden ist, sondern bei Gabe einer geeigneten Formulierung prinzipiell die gesamte Körperoberfläche für eine Applikation zur Verfügung steht. Allerdings sind auch hier systemische Wirkstoffe nur dann anwendbar, wenn sie bereits in geringer Dosierung zur Wirkung gelangen oder sehr gut die Haut permeieren. Darüber hinaus sollten sie
10 ökotoxikologisch unbedenklich sein. Beispiele für hochwirksame und gleichzeitig lipophile Arzneistoffe sind die endoparasitizid wirkenden Avermectine, wie Ivermectin (Ivomec®), Doramectin (Dectomax®), Eprinomectin (Eprinex®) und Selamectin (Stronghold®) und das strukturverwandte Moxidectin (Cydectin®). Gut hautgängig bei Katzen ist ebenfalls Praziquantel (Droncit®) aufgrund seiner ausgeprägten Lipophilie sowie Levamisol (Citarin®) wegen seines geringen Molekulargewichtes (MG 204). Daher ist die dermale Applikation systemischer Arzneistoffe
15 sowohl in Human- als auch Veterinärmedizin bislang weitgehend auf hochwirksame, lipophile Substanzen bzw. solche mit einer geringen Molekülgröße beschränkt.

20 Eine dermale Applikation eines pharmazeutischen Wirkstoffes weist gegenüber der peroralen oder parenteralen Gabe zahlreiche Vorteile auf: So ist die Anwendung sehr einfach und schmerzfrei und kann auch bei Schluckbeschwerden (z.B. nach Operationen) durchgeführt werden. Die langsame Anflutung im Körper verhindert durch Konzentrationsspitzen verursachte Nebenwirkungen. Da sich ein Wirkstoffdepot in
25 der Haut, in Hautanhangsgebilden oder in der Formulierung selbst bildet, muss das Arzneimittel weniger häufig appliziert werden. Eine Anwendung am Tier kann ohne Zwang erfolgen, was die Anwendungssicherheit deutlich erhöht.

Eine dermale Applikation ist insbesondere bei chronischen Schmerzzuständen erwünscht, da hier sehr lange therapiert werden muss.
30

- 3 -

Flupirtin und seine Salze sind zwar aufgrund seiner zusätzlich muskelrelaxierenden Wirkung sehr gut insbesondere zur Therapie von chronischen Schmerzen des Bewegungsapparates geeignet. Die Substanz ist hingegen weder in geringer Dosierung wirksam, noch ist sie ausgeprägt lipophil. Ihr Molekulargewicht von 304,3 lässt
5 ebenfalls keine gute Hautpermeation erwarten.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass Flupirtin und seine Salze in geeigneter Formulierung eine außerordentlich hohe Permeationsrate durch Hunde- und Katzenhaut aufweisen.

10

Gegenstand der Erfindung ist eine Zubereitung von Flupirtin oder seinen Salzen, welche zur dermalen Applikation bestimmt ist.

Die Erfindung betrifft:

15

Ein Arzneimittel, enthaltend

- (a) Flupirtin oder eines seiner Salze und
- (b) einen für die dermale Applikation geeigneten Träger.

20

Das Arzneimittel kann flüssig, halbfest oder fest sein. Es kann auch in Form eines Pflasters vorliegen. Es ist möglich, mit erfindungsgemäßen Arzneimitteln für eine Wirkung ausreichende systemische Wirkstoffspiegel zu erreichen. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung daher Arzneimittel zur
25 dermalen systemischen Applikation von Flupirtin und dessen Salzen.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel enthält üblicherweise das Flupirtin oder dessen Salz in einer Menge von 0,1 - 25 % m/V, bevorzugt 0,5 - 10 % m/V (beispielsweise entspricht 1 g Flupirtin oder Flupirtinsalz pro 100 ml Arzneimittel einem Gehalt von
30 1 % m/V).

Als Salze kommen alle pharmazeutisch verträglichen Salze in Frage, als bevorzugtes Beispiel sei Flupirtinmaleat genannt.

5 Das Flupirtin oder sein Salz liegt in dem Träger in gelöster oder suspensierter Form vor.

Geeignete Träger sind zum Beispiel 2-Pyrrolidon, N-Methylpyrrolidon, Dimethylsulfoxid, Dimethylacetamid, einwertige Alkohole (z.B. kurzkettige Alkanole mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen wie Ethanol, Isopropanol sowie Solketal, Glycerolformal, 10 Tetrahydrofurfurylalkohol, Benzylalkohol, Octyldodecanol, 2-Hexyldecanol), mehrwertige Alkohole (z.B. Glycerol, Propylenglykol, Polyethylenglykol), Ether (z.B. Glycofuro, Dicaprylylether), Glykolether (z.B. Diethylenglykolmonoethylether, Di-propylenglykolmonomethylether), Ketone (z.B. Aceton, Ethylmethylether), Ester (z.B. Dibutyladipat, Diethylhexylcarbonat, Propylencarbonat), Monoglyceride, Di- 15 glyceride, Triglyceride (z.B. Mittelkettige Triglyceride, pflanzliche Öle), Fettsäureester (z.B. Propylenglykoldicaprylat/dicaprat, Ethyloleat, Isopropylpalmitat, Isopropylmyristat, Polyoxyethylenglykolfettsäureester), Wachse (z.B. Oleyloleat, 2-Octyldodecylmyristat, Cetearylisononaoat, Cetearyl-octanoat, Cetylhexylhexanoat, Decyloleat, Octylstearat, Octylpalmitat), Kohlenwasserstoffe (z.B. Paraffine), 20 Silikonöle, Dimethicon und Wasser oder Mischungen der genannten Substanzen. Andere Träger sind möglich, auch wenn sie hier nicht genannt werden. Die genannten Träger können auch gleichzeitig als spreitungsverbessernde Zusätze dienen.

25 Das erfindungsgemäße Arzneimittel enthält üblicherweise mindestens 40 % m/V, bevorzugt mindestens 75 % m/V an Träger.

Bevorzugte Trägersysteme sind Mischungen von mittelkettigen Triglyceriden oder mittelkettige Propylenglykol-Fettsäureester (wie sie in verschiedenen Qualitäten z. B. unter der Handelsbezeichnung Miglyol® erhältlich sind) und einwertigen Alkoholen, 30 insbesondere Alkanolen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen. In diesen Trägersystemen

liegen die beiden Mischungskomponenten üblicherweise in einem Verhältnis von 1:9 bis 9:1, bevorzugt 2:8 bis 8:2 vor.

5 Der Wirkstoff kann in flüssiger, halbfester oder fester Form auf die Haut aufgebracht werden. Flüssige Zubereitungen sind zum Beispiel Lösungen, Suspensionen und Emulsionen. Halbfeste Zubereitungen sind z.B. Gele, Cremes, Salben und Pasten, feste Zubereitungen z.B. Puder.

10 Der Wirkstoff kann auch in Form eines Pflasters appliziert werden. Hierbei wird er beispielsweise in einem geeigneten Träger gelöst oder suspendiert, in ein Reservoir gefüllt und dieses wird mit Hilfe eine Klebeschicht auf der Haut fixiert. Das Reservoir kann aus einem Kunststoffbeutel beispielsweise aus Polyethylen, Polyethylenvinylacetat oder Polyurethan bestehen. Es ist aber auch möglich, den Wirkstoff direkt in einer klebstoffhaltigen Matrix zu lösen oder zu suspendieren und diese mit einer Trägerfolie auf der Haut zu befestigen. Diese Matrix kann neben dem 15 Wirkstoff und dem Klebstoff auch noch weitere Hilfsstoffe enthalten, wie z.B. penetrationsverbessernde oder löslichkeitsverbessernde Zusätze, Antioxidantien, die Klebeeigenschaft modifizierende Zusätze oder Kristallisationsinhibitoren. Wirk- und Klebstoffe können auch in Form eines zwei- oder mehrschichtigen Matrixpflasters 20 voneinander getrennt werden. Als Klebstoffe können Polyacrylate, Polymethacrylate, Polymethylmethacrylate, Silikone oder Polyolefine (z.B. Polyisobutylen) verwendet werden.

25 Bevorzugt ist die Applikation am Tier, insbesondere bei Hund oder Katze, wobei die Applikation bei der Katze besonders vorteilhaft ist. Besonders geeignet dafür ist die Anwendung von flüssigen Formulierungen, z.B. als Spot-on, Pour-on oder Spray. Die genannten Arzneiformen werden auf das Fell oder die Haut des Tieres appliziert. Während bei einem Spot-on nur wenige Milliliter punktförmig aufgetragen werden, werden bei einem Pour-on meist mehrere Milliliter auf dem Fell verteilt. Ein Spray 30 bringt die wirkstoffhaltige Flüssigkeit feinverteilt auf die Haut bzw. das Fell. In allen

Fällen kann die Zubereitung sich nach Applikation über die Hautoberfläche verteilen und der Wirkstoff durch die Haut in den Körper gelangen.

Die dermale Applikation von Flupirtin ist deutlich einfacher durchzuführen als eine
5 perorale oder parenterale. Die Bildung eines Hautdepots bewirkt länger anhaltende
Blutspiegel, womit eine geringere Applikationshäufigkeit ermöglicht wird. Darüber
hinaus können durch die langsam ansteigende Blutspiegel unerwünschte Neben-
wirkungen vermieden werden. Insbesondere ist hier das durch hohe Flupirtin-Kon-
zentrationen hervorgerufene zentrale Erbrechen zu nennen.

10

Je nach Art der Formulierung können die erfindungsgemäßen Arzneimittel weitere
übliche, pharmazeutisch verträgliche Zusatz- und Hilfsstoffe enthalten. Als Beispiele
seien genannt:

15 Penetrationsbeschleuniger wie zum Beispiel Fettsäuren (z.B. Ölsäure, Linolsäure),
Fettsäureester (z.B. Isopropylmyristat, Ethyloleat), Fettalkoholester (z.B. Octyldode-
canol), Ether (z.B. Diethylen glykolmonoethylether (Transcutol[®])), Terpene
(Limonen, Eucalyptol), Laurocapram (Azone[®]), Dimethylsulfoxid. Sie können in
einer Konzentration von 0,1 bis 50 % m/V, bevorzugt 1 – 10 % m/V enthalten sein.

20

Konservierungsstoffe wie zum Beispiel Carbonsäuren (Sorbinsäure, Benzoesäure,
Milchsäure), Phenole (Kresole, p-Hydroxybenzoesäureester wie Methylparaben,
Propylparaben etc.), aliphatische Alkohole (Benzylalkohol, Butanol etc.), quartäre
Ammoniumverbindungen (Benzalkoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid)

25

Antioxidantien wie zum Beispiel Sulfite (Na-sulfit, Na-metabisulfit), organische
Sulfide (Cystin, Cystein, Cysteamin, Methionin, Thioglycerol, Thioglykolsäure,
Thiomilchsäure), Phenole (Tocopherole, Butylhydroxyanisol, Butyl-hydroxy-toluol,
Octyl- und Dodecylgallat), organische Säuren (Ascorbinsäure, Citronensäure, Wein-
30 säure, Milchsäure) und deren Salze und Ester

Netzmittel wie zum Beispiel Fettsäuresalze, Fettalkylsulfate, Fettalkylsulfonate, lineare Alkylbenzolsulfonate, Fettalkylpolyethylenglykolethersulfate, Fettalkylpolyethylenglykolether, Alkylphenolpolyethylenglykolether, Alkylpolyglykoside, Fettsäure-N-methylglucamide, Polysorbate, Sorbitanfettsäureester.

5

Kristallisationsinhibitoren wie zum Beispiel Celluloseether (z.B. Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Na-carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Ethylcellulose), Polyvinylpyrrolidon, Zucker (z.B. Glucose, Saccharose, Fructose), Zuckeralkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Polyethylenglykole

10

Viskositätserhöhende Zusätze wie zum Beispiel Celluloseether, Polyacrylate, Polymethacrylate, Polymethylmethacrylate, Polysaccharide (z.B. Xanthan, Guar, Gummi arabicum, Traganth), hochdisperses Siliziumdioxid, Aluminiumstearat

15

Pharmazeutisch akzeptable Farbstoffe wie zum Beispiel Eisenoxide, Carotinoide, etc.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können hergestellt werden, indem man den Wirkstoff und gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe in dem Träger löst oder suspendiert.

20

Die Abbildungen stellen folgendes dar:

Abbildung 1: *In-vitro-Permeation von Flupirtin aus gesättigten Lösungen durch Hundehaut, Franz-Diffusionszelle, Diffusionsfläche 1,77 cm².*

25

Abbildung 2: *In-vitro-Permeation von Flupirtin aus gesättigten Lösungen durch Katzenhaut, Franz-Diffusionszelle, Diffusionsfläche 1,77 cm²*

30

Abbildung 3: *Plasmaspiegel Flupirtin nach Applikation von 4 ml einer 1,5 %igen Lösung von Flupirtin Base in Miglyol 840 / Isopropanol (1:1) bei Katzen, n = 4*

Beispiele**Herstellung der Formulierungen:**5 **Beispiel 1**

6,42 g Flupirtin Base wurden in 1000 ml Mittelkettigen Triglyceriden (Miglyol[®] 812) homogen suspendiert. Die Bestimmung der In-vitro-Permeation durch Hundehaut ist unten im biologischen Beispiel beschrieben.

10

Beispiel 2

6,31 g Flupirtinmaleat wurden in 1000 ml Mittelkettigen Triglyceriden (Miglyol[®] 812) homogen suspendiert. Die Bestimmung der In-vitro-Permeation durch Hundehaut ist unten im biologischen Beispiel beschrieben.

15

Beispiel 3

42,1 g Flupirtin Base wurden in 1000 ml einer Mischung aus Propylenglykoldicaprylat/dicaprat (Miglyol[®] 840, 50 % m/m) und Isopropanol (50 % m/m) homogen suspendiert. Die Bestimmung der In-vitro-Permeation durch Hunde- und Katzenhaut ist unten im biologischen Beispiel beschrieben.

20

Beispiel 4

25,1 g Flupirtinmaleat wurden in 1000 ml einer Mischung aus einem Teil Propylenglykoldicaprylat/dicaprat (Miglyol[®] 840) und einem Teil Isopropanol homogen suspendiert. Die Bestimmung der In-vitro-Permeation durch Hunde- und Katzenhaut ist unten im biologischen Beispiel beschrieben.

25

30

Beispiel 5

25,0 g Flupirtinmaleat wurden in 1000 ml einer Mischung aus Propylenglykoldicaprylat/dicaprat (Miglyol® 840, 47,5 % m/m), Isopropanol (47,5 % m/m) und
5 Ölsäure (5 % m/m) suspendiert. Die Bestimmung der In-vitro-Permeation durch Hundehaut ist unten im biologischen Beispiel beschrieben.

Beispiel 6

10 25,0 g Flupirtinmaleat wurden in 1000 ml einer Mischung aus Propylenglykoldicaprylat/dicaprat (Miglyol® 840, 47,5 % m/m), Isopropanol (47,5 % m/m) und Limonen (5 % m/m) suspendiert. Die Bestimmung der In-vitro-Permeation durch Hundehaut ist unten im biologischen Beispiel beschrieben.

Beispiel 7

25,1 g Flupirtinmaleat wurden in 1000 ml einer Mischung aus Propylenglykoldicaprylat/dicaprat (Miglyol® 840, 47,5 % m/m), Isopropanol (47,5 % m/m) und Laurocapram (Azone®, 5 % m/m) suspendiert. Die Bestimmung der In-vitro-Permeation durch Hundehaut ist unten im biologischen Beispiel beschrieben.
20

Beispiel 8

25,2 g Flupirtinmaleat wurden in 1000 ml einer Mischung aus Propylenglykoldicaprylat/dicaprat (Miglyol® 840, 47,5 % m/m), Isopropanol (47,5 % m/m) und Diethylenglykolmonoethylether (Transcutol®, 5 % m/m) suspendiert. Die Bestimmung der In-vitro-Permeation durch Hundehaut ist unten im biologischen Beispiel beschrieben.
25

Beispiel 9

0,75 g Flupirtin Base wurden in ca. 40 g einer Mischung aus Propylenglykoldicaprylat/dicaprat (Miglyol® 840, 50 % m/m) und Isopropanol (50 % m/m) gelöst. Die
5 Mischung wurde im Messkolben auf 50 ml mit der Lösungsmittelmischung aufgefüllt und in HDPE-Pipetten zu je 4 ml abgefüllt (1,5 % m/V Flupirtin Base).

Beispiel 10

10 0,2 g Na-sulfit werden in 9,15 g Wasser gelöst. 90,0 g Propylenglykol und 3,0 g Flupirtinmaleat werden dazugegeben. Nach Einstellung der Lösung auf pH 6 mit 2,35 g 2 N NaOH-Lösung löst sich der Wirkstoff (3,0 % m/V Flupirtinmaleat).

Beispiel 11

15

3,0 g Flupirtinmaleat werden in 92,2 g Mittelkettigen Triglyceriden (z.B. Miglyol® 812) suspendiert und mit einem Rotor-Stator (z.B. Ultra-Turrax®) homogenisiert (3,0 % m/V Flupirtinmaleat).

20

Biologische Beispiele:**1. In-vitro-Permeation von Flupirtin durch Hunde- und Katzenhaut**

25 3 ml der Suspension wurden auf ein 1,77 cm² großes, in einer Franz-Diffusionszelle eingespanntes Stück Hunde- bzw. Katzenhaut aufgetragen. Das Akzeptorkompartiment wurde mit 40 ml einer Mischung aus Phosphat-Puffer pH 7,4 (Ph.Eur.) (59,9 % m/m) + Propylenglykol (40 % m/m) + Natriumazid (0,1 % m/m) befüllt. Die Permeation von Flupirtin durch die Haut wurde nach 6, 24, 48 und 72 Stunden durch Messung der Wirkstoffkonzentration in der Akzeptorlösung per HPLC ermittelt

30

Die gemessene In-vitro-Permeation der Beispiele 1 – 8 durch Hunde- und Katzenhaut ist in Abbildung 1, Abbildung 2 und Tabelle 1 dargestellt.

Abbildung 1 zeigt den Verlauf der In-vitro-Permeation durch Hundehaut nach Applikation gesättigter Lösungen, Abbildung 2 den Verlauf der In-vitro-Permeation durch Katzenhaut nach Applikation gesättigter Lösungen.

Tabelle 1 stellt die im Steady-state (48 – 72 h) permeierende Wirkstoffmenge pro Zeit und Fläche (Flux) dar.

Tabelle 1: Menge Flupirtin, die in-vitro pro Zeit und Fläche im Steady-state (48-72 h) durch Hunde- und Katzenhaut permeiert

<i>Bsp.Nr., Zusammensetzung</i>	<i>Flux Flupirtin [$\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$]</i>	
	<i>Hundehaut</i>	<i>Katzenhaut</i>
1. Flupirtin Base, Miglyol 812	$0,281 \pm 0,261$	n.b.
2. Flupirtinmaleat, Miglyol 812	$0,226 \pm 0,260$	n.b.
3. Flupirtin Base, Miglyol 840 / Isopropanol 1:1	$7,338 \pm 2,364$	$1,667 \pm 1,331$
4. Flupirtinmaleat, Miglyol 840 / Isopropanol 1:1	$3,036 \pm 2,598$	$0,395 \pm 0,329$
5. Flupirtinmaleat, Miglyol 840 / Isopropanol 1:1 + 5 % Ölsäure	$3,330 \pm 3,612$	n.b.
6. Flupirtinmaleat, Miglyol 840 / Isopropanol 1:1 + 5 % Limonen	$1,991 \pm 1,232$	n.b.
7. Flupirtinmaleat, Miglyol 840 / Isopropanol 1:1 + 5 % Azone	$1,827 \pm 1,683$	n.b.
8. Flupirtinmaleat, Miglyol 840 / Isopropanol 1:1 + 5 % Transcutol	$0,997 \pm 1,443$	n.b.

2. In-vivo-Permeation

Die Bioverfügbarkeit der Zubereitung gemäß Beispiel 9 - 11 wurde an je 4 Katzen
5 geprüft. Hierbei wurde der Inhalt einer Pipette (Beispiel 9) bzw. eine 10 mg/kg
Körpergewicht Wirkstoff entsprechende Menge (Beispiele 10 und 11) gleichmäßig
entlang der Rückenlinie verteilt. Blutproben wurden nach 0 - 0,5 - 1 - 2 - 4 - 6 - 10 -
24 - 30 und 48 h entnommen und auf Konzentration Flupirtin untersucht. Die
ermittelte Blutspiegelkurve des Wirkstoffes ist in Abbildung 3 dargestellt.

10

Die hohen In-vitro-Permeationsraten konnten in den pharmakokinetischen Unter-
suchungen an Katzen (Abbildung 3) bestätigt werden. Da die analgetische Wirkung
von Flupirtin bei Blutspiegeln von 500 µg/l und höher nachweisbar ist, lassen die
hier gemessenen Plasmaspiegel eine starke und langanhaltende therapeutische
15 Wirkung erwarten.

Patentansprüche

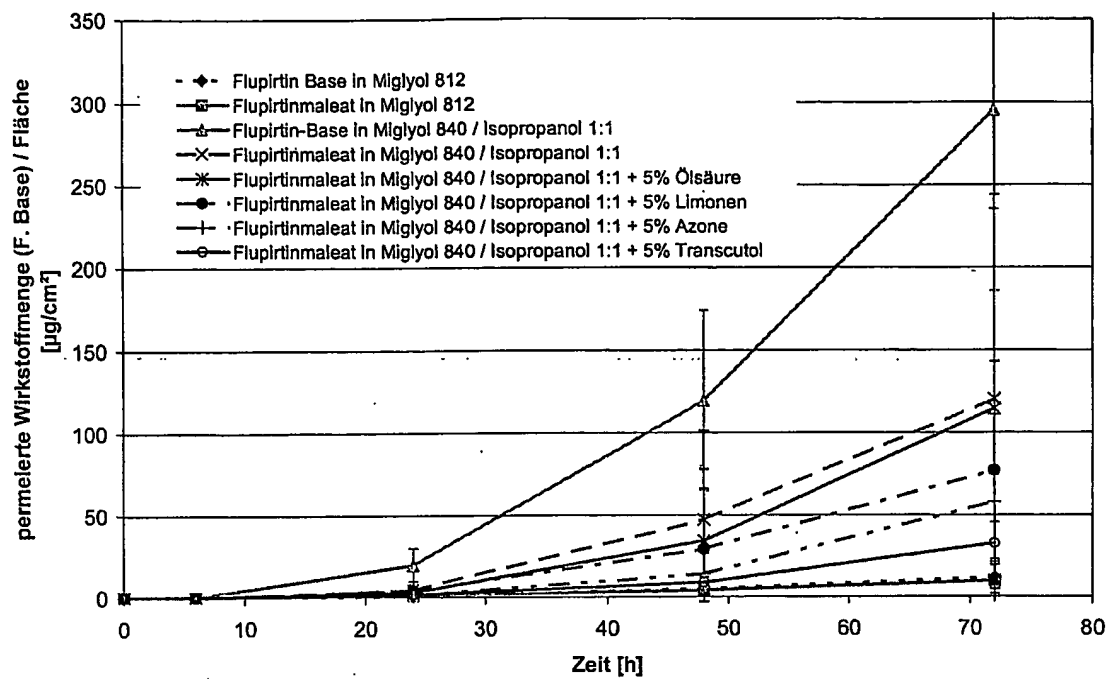
1. Arzneimittel zur dermalen Applikation, enthaltend
 - 5 (a) Flupirtin oder eines seiner Salze
 - (b) einen für die dermale Applikation geeigneten Träger

wobei Flupirtin bzw. sein Salz in dem Träger gelöst oder homogen suspendiert ist.
- 10 2. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, welches Flupirtin oder eines seiner Salze in einer Konzentration von 0,1 bis 25 % m/V enthält.
- 15 3. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, das als Träger ein Triglycerid oder einen ein- oder mehrwertigen Alkohol enthält.
4. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, das als Träger eine Mischung eines Triglycerids mit einem ein- oder mehrwertigen Alkohol enthält.
- 20 5. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, das als Träger eine Mischung von mittelkettigen Triglyceriden oder mittelkettigen Propylenglykol-Fettsäureestern und einwertigen Alkoholen in einem Verhältnis von 9:1 bis 1:9 enthält.
- 25 6. Arzneimittel gemäß Anspruch 3, das als einwertigen Alkohol einen Alkanol mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen enthält.
7. Verwendung von Flupirtin zur Herstellung von Arzneimitteln zur dermalen, systemischen Applikation.
- 30 8. Verwendung gemäß Anspruch 5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur dermalen, systemischen Applikation bei Tieren.

9. Verwendung gemäß Anspruch 5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur dermalen, systemischen Applikation bei Säugetieren.
- 5 10. Verwendung gemäß Anspruch 5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur dermalen, systemischen Applikation bei Hunden oder Katzen.

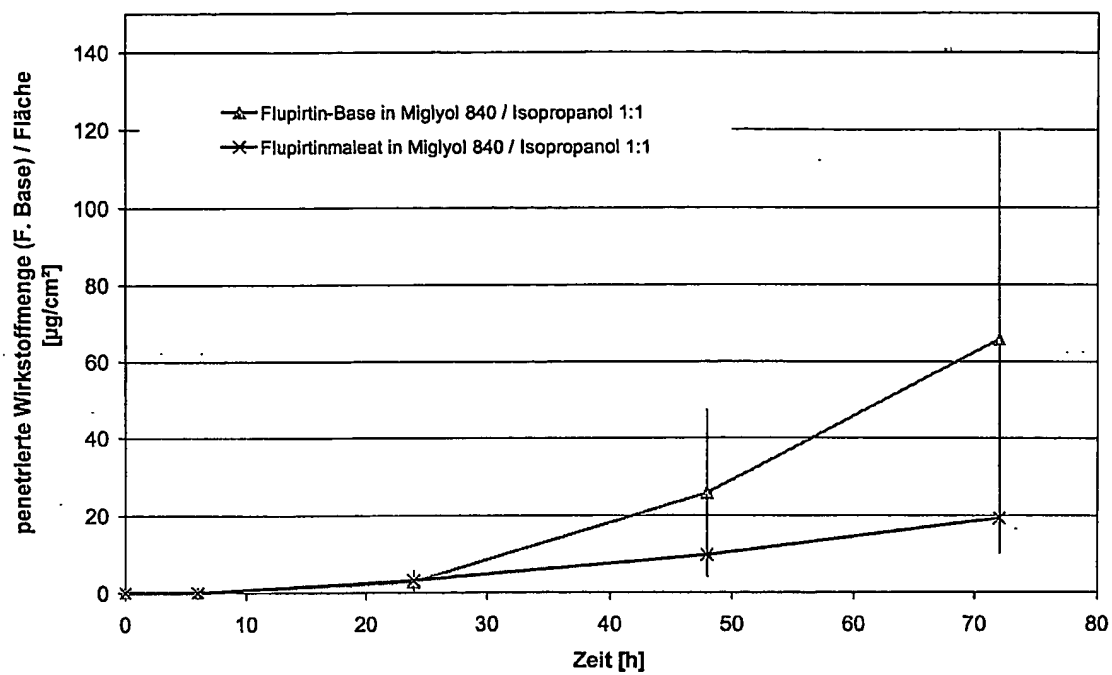
- 1/3 -

FIG. 1



- 2/3 -

FIG. 2



- 3/3 -

FIG. 3

